

2. 概要

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	
治験の標題：S-877489の小児注意欠如・多動症患者を対象とした第2/3相臨床試験		
治験責任医師名： ██████████ 他 計26名		
治験実施医療機関： ██████████ 他 計23医療機関		
公表文献：なし		
治験期間：14ヵ月 20██年██月██日(最初の被験者の投与開始日) 20██年██月██日(最終被験者の投与終了日及び観察終了日)	開発のフェーズ：第2/3相	
<p>目的：小児注意欠如・多動症 [attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)] 患者を対象に、S-877489の有効性、安全性、及び薬物動態を評価する。</p> <p>[主要目的]</p> <p>小児 ADHD 患者を対象に、ADHD 評価スケール [attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV (ADHD-RS-IV)] による医師の評価を指標として、S-877489の各用量群 (30 mg, 50 mg, 70 mg) のプラセボ群に対する優越性を検証し、S-877489の有効性を評価する。</p> <p>[副次目的]</p> <p>1) 以下の副次評価項目を指標として、S-877489の各用量群 (30 mg, 50 mg, 70 mg) とプラセボ群を比較し、小児 ADHD 患者における S-877489の有効性を評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Conners 3 (保護者用) ● 臨床全般改善度 [clinical global impression of improvement (CGI-I)] ● 臨床全般重症度 [clinical global impression of severity (CGI-S)] ● Parent's global assessment (PGA) ● 子どもの日常生活チェックリスト [questionnaire children with difficulties (QCD)] <p>2) 有害事象・副作用の有無及び発現頻度を指標として、小児 ADHD 患者における S-877489の安全性を評価する。</p> <p>3) 小児 ADHD 患者における S-877489 及び <i>d</i>-アンフェタミンの薬物動態を確認する。</p>		
<p>治験方法：</p> <p>本治験は、多施設共同のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験であり、1~4週間のスクリーニング期、4週間の治療期(二重盲検期)、1週間の治療期(単盲検期)、及び1週間の後観察期の4期(計7~10週間)で構成した。ただし、長期投与試験に移行する被験者では、後観察期を除く3期(計6~9週間)とした。</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	
<p>S-877489 群の 4 週間の治療期 (二重盲検期) では, 30 mg から投与を開始し, 目標用量に到達するまで 1 週ごとに 20 mg ずつ強制増量した. 目標用量に到達後, 固定用量で投与した. プラセボ群はプラセボを治療期 (二重盲検期) の 4 週間投与した.</p> <p>治療期 (二重盲検期) 終了後の治療期 (単盲検期) では, いずれの用量群も単盲検下でプラセボを 1 日 1 回朝に 1 週間経口投与した (Visit 6~7).</p> <p>治療期 (単盲検期) 終了後, 長期投与試験に移行する被験者を除き, 1 週間の後観察を行った. 長期投与試験に移行する被験者は, 治療期 (単盲検) 終了後移行した.</p> <p>各規定評価時に, ADHD-RS-IV, Conners 3, CGI-I, CGI-S, PGA, QCD を用いて有効性を評価した. また, 各規定評価時に, 診察, 体重, 血圧及び脈拍数の測定, 心電図検査, 臨床検査, コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) 及び依存性調査票の結果から, 有害事象の有無を確認し安全性を評価した. さらに, 治療期開始 4 週間後又は中止時に, S-877489 及び <i>d</i>-アンフェタミンの血漿中濃度を測定した.</p> <p>[有効性評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADHD-RS-IV • Conners 3 • CGI-I • CGI-S • PGA • QCD <p>[安全性の評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 有害事象・副作用の有無及び発現頻度 • 臨床検査値 • 体重, 血圧及び脈拍数, 心電図 • 依存性調査 [D-2-A (治療期用), D-2-B (後観察期用)] <p>[薬物動態の評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> • S-877489 及び <i>d</i>-アンフェタミンの血漿中濃度 		
<p>患者数：</p> <p>目標症例数：76 例 (各群 19 例)</p> <p>登録症例数：76 例 (プラセボ群 19 例, 30 mg 群 19 例, 50 mg 群 18 例, 70 mg 群 20 例)</p> <p>解析対象例数</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)	
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：		
有効成分名： S-877489	ページ：		
<p>有効性解析対象例数：modified intent-to-treat (m-ITT)：76 例 (プラセボ群 19 例, 30 mg 群 19 例, 50 mg 群 18 例, 70 mg 群 20 例) per protocol set (PPS)：67 例 (プラセボ群 18 例, 30 mg 群 18 例, 50 mg 群 17 例, 70 mg 群 14 例) 安全性解析対象例数：76 例 (プラセボ群 19 例, 30 mg 群 19 例, 50 mg 群 18 例, 70 mg 群 20 例)</p>			
<p>診断及び主要な組み入れ基準：</p> <p>1. 選択基準</p> <p>下記のすべての基準を満たす患者を選択した。</p>			
選択基準		Visit 1	Visit 2
1) 同意取得時に、6 歳以上 18 歳未満の男女外来患者		○	
2) 自由意思による治験参加の同意が代諾者から文書で取得できる患者。なお、6 歳以上 13 歳未満の患者の場合、可能な限り本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する。13 歳以上の患者の場合には、本人からも文書によるインフォームド・アセントを取得する		○	
3) 精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (DSM-5)* の診断基準による主診断**が ADHD であり、ADHD の診断分類コードが以下の病型を満たす患者		○	
<ul style="list-style-type: none"> • 314.01 混合して存在 • 314.00 不注意優勢に存在 • 314.01 多動・衝動優勢に存在 			
* 付録 16.1.1 治験実施計画書の付録 2 参照			
** 外来の状況で複数の診断が下されたとき、通院医療を受ける主な要因となる疾患			
4) Visit 2 の ADHD RS-IV 合計スコアが 28 点以上である患者			○
5) 年齢に応じた知能レベルを有する患者		○	
6) カプセル剤を服用 (嚥下) できる患者		○	
7) 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 及び遊離チロキシン (Free T4) が基準値範囲内である患者。甲状腺機能異常に対する治療薬を使用し TSH 及び Free T4 が基準値範囲内である場合は、用量を Visit 1 (仮登録) の 90 日以上前から変更せず使用している患者			○
<p>2. 除外基準</p> <p>下記のいずれかの基準に抵触する患者は除外した。</p>			

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)	
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：		
有効成分名： S-877489	ページ：		
除外基準		Visit 1	Visit 2
1) 重篤な*肝障害，腎障害，心疾患，肺疾患，血液疾患，代謝性疾患等の合併症を有する患者 * 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成4年6月29日薬安発第80号)のグレード3参考		○	
2) 統合失調症スペクトラム障害や双極性障害などの精神疾患を有する患者		○	
3) パーソナリティ障害，知的能力障害がある患者		○	
4) 素行症の患者。ただし，反抗挑発症の患者は除く		○	
5) 痙攣(熱性痙攣を除く)又はチック症(トゥレット症を含む)の合併又は既往がある患者，あるいはトゥレット症の家族歴がある患者		○	
6) 体重が15kg未満の患者，又は高度やせ*と治験責任(分担)医師が判断した患者 * 「児童・生徒の健康診断マニュアル(改訂版)」の高度やせ判定基準参考		○	○
7) 高度肥満*と治験責任(分担)医師が判断した患者 * 「児童・生徒の健康診断マニュアル(改訂版)」の高度肥満判定基準参考		○	○
8) QTc(Fridericia 補正)が430 msec 超の患者			○
9) 高血圧症*の患者 * 「高血圧治療ガイドライン2014」の小児の高血圧基準参考		○	
10) Visit 1 の時点で心電図又は臨床検査値異常に対して医学的処置が施行されている患者。Visit 2 の時点で心電図又は臨床検査値異常に対して追加検査又は医学的処置が必要な患者。ただし，一過性又はアレルギー性疾患の異常と治験責任(分担)医師が判断した場合は除く		○	○
11) 血圧又は心拍数に影響を及ぼす薬剤を服用中の患者。ただし，ADHD の治療目的で投与された場合は除く		○	
12) 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 <ul style="list-style-type: none"> ● 自殺企図の既往がある患者 ● 自殺念慮のある患者，又はその既往がある患者 ● コロンビア自殺評価スケール(C-SSRS)の自殺念慮に関する質問1から5，もしくは自殺行動に関するいずれかの質問に対する回答が「はい」に該当する患者。ただし，自殺行動に関する質問のうち，自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」である患者は，それが過去6ヵ月以内の事象であった場合に限る 		○	○

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	

13) Visit 2 までの 14 日間に併用禁止薬を使用した患者		○
14) Visit 1 (仮登録) から Visit 2 までの間に併用禁止薬/併用禁止療法及び併用制限薬/併用制限療法の規定を逸脱した患者		○
15) 過去 6 ヶ月以内に、物質使用障害群が疑われた患者	○	
16) 尿中薬物検査で陽性の患者	○	
17) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望する初潮後の女性患者、あるいは授乳中の女性患者、並びにパートナーの妊娠を希望する男性患者	○	
18) Visit 1 (仮登録) までの 30 日間に他の治験薬が投与された患者	○	
19) Visit 1 (仮登録) から Visit 7 (長期投与試験に移行しない場合は Visit 8) までの間に海外への渡航を予定している患者	○	○
20) 過去に S-877489, lisdexamfetamine dimesylate, 又はアンフェタミンが投与された患者	○	
21) その他、治験完遂が困難な患者、治験参加により不利益を被る可能性がある患者、又は治験期間中の安全性確保が困難な患者、治験薬の有効性又は安全性の評価が不適当な患者等、治験責任 (分担) 医師が治験参加に不適当と判断した患者	○	○

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

1. 被験薬

S-877489 の 30 mg カプセル (S-877489 を 30 mg 含む白色のカプセル剤)

S-877489 の 50 mg カプセル (S-877489 を 50 mg 含む白色のカプセル剤)

S-877489 の 70 mg カプセル (S-877489 を 70 mg 含む白色のカプセル剤)

2. 用量

4 週間の治療期 (二重盲検期) では、二重盲検下で 30 mg から投与を開始し、目標用量 (30～70 mg) に到達するまで 1 週ごとに 20 mg ずつ強制増量した。目標用量に到達後、固定用量で投与した。

3. 投与方法

1 日 1 回 1 カプセルを朝に経口投与

4. ロット番号 (製造番号)

S-877489 カプセル 30 mg ; [REDACTED] ([REDACTED])

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	
S-877489 カプセル 50 mg ; █████ (████)		
S-877489 カプセル 70 mg ; █████ (████)		
治療期間： スクリーニング期：1～4 週間 治療期 二重盲検期：4 週間 単盲検期：1 週間 後観察期：1 週間		
対照薬，用量及び投与方法，ロット番号： 1. 対照薬 プラセボカプセル (S-877489 の 30 mg, 50 mg, 又は 70 mg カプセルの各カプセル剤に対して 識別不能のカプセル剤) 2. 用量 プラセボカプセル 1 カプセル 3. 投与方法 1 日 1 回 1 カプセルを朝に経口投与 4. ロット番号 (製造番号) S-877489 カプセル Placebo-A ; █████ (████)		
評価基準： 1. 有効性の評価 (1) ADHD 評価スケール (ADHD-RS-IV) 治験責任 (分担) 医師は，代諾者から聴取した被験者の家庭及び学校での行動 (Visit 1 では 過去 6 ヶ月の行動, それ以降の Visit では 1 回前の Visit 終了後から該当 Visit 時点までの行動) を基に，ADHD-RS-IV の各項目に対して以下の 4 段階で評価した． <ul style="list-style-type: none"> ● ない，もしくはほとんどない (スコア：0 点) ● ときどきある (スコア：1 点) ● しばしばある (スコア：2 点) ● 非常にしばしばある (スコア：3 点) (2) Conners 3 代諾者は，被験者の行動 (1 回前の Visit 終了後から該当 Visit 時点までの行動) を基に，保護		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	

者用回答シートの各項目に対して以下の4段階で回答した。

- 全然当てはまらなかった。まったく(めったに)起こらなかった(スコア：0点)
- ほんの少し当てはまった。ときどきそういうことが起こった(スコア：1点)
- よく当てはまった。そういうことがしばしば(かなりたくさん)起こった(スコア：2点)
- とてもよく当てはまった。そういうことがとてもしばしば(とても頻繁に)起こった(スコア：3点)

(3) 臨床全般改善度 (CGI-I)

治験責任(分担)医師は、被験者のADHD症状のVisit 2時点からの改善度を以下の7段階で評価した。

- 著明改善
- 中等度改善
- 軽度改善
- 不変
- やや悪化
- 悪化
- 重篤に悪化

(4) 臨床全般重症度 (CGI-S)

治験責任(分担)医師は、被験者のADHDの症状の重症度を、以下の7段階で評価した。

- 正常
- ほとんど異常なし
- 軽度の疾患
- 中等度の疾患
- やや重度の疾患
- 重度の疾患
- 最も重度な疾患

(5) Parent's Global Assessment (PGA)

治験責任(分担)医師は、被験者のADHD症状のVisit 2時点からの改善度を、以下の7段階で、代諾者から聴取した。

- 著明改善
- 中等度改善

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	

- 軽度改善
- 不変
- やや悪化
- 悪化
- 重篤に悪化

(6) 子どもの日常生活チェックリスト (QCD)

代諾者は、被験者の行動 (1 回前の Visit 終了後から該当 Visit 時点までの行動) を基に、チェックリストの各項目に以下の 4 段階で回答した。

- 全く違う (スコア : 0 点)
- わずかにそう思う (スコア : 1 点)
- かなりそう思う (スコア : 2 点)
- 全くその通り (スコア : 3 点)

2. 安全性の評価

同意取得から Visit 8 の後観察期終了 (被験者が長期投与試験に移行する場合は Visit 7 の観察終了) まで、治験責任 (分担) 医師は、被験者の自発的な訴え、調査票類、非誘導的な質問、診察、血圧・脈拍数、心電図検査又は臨床検査の結果等から有害事象の有無を確認した。治験責任 (分担) 医師は、有害事象の重症度及び治験薬との因果関係を以下の基準に従い判定した。治験薬と関連ありと判定された有害事象を副作用とした。

[重症度]

- 軽度 : 一過性で最小限の治療を必要とする有害事象。日常生活の妨げにはならないもの
- 中等度 : 治療により軽快する有害事象。日常生活の活動の妨げとなり、不快感を与えるが、被験者に重大又は永続的な障害とならないもの
- 高度 : 日常生活の活動が不能となる、又は臨床上重大な影響を及ぼす、もしくは集中的な治療を必要とする有害事象

[因果関係]

- 関連あり : 事象と治験薬投与との間の時間的関連性に説得力のある、もしくは治験薬に対する反応が既知又は疑われる場合で、その事象は被験者の病状やその他の治療又は事故によって説明不可能である。

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	
<ul style="list-style-type: none"> ● 関連なし：事象は、被験者の基礎疾患、併用治療又は事故など、その他の因子によって容易に説明可能であり、治験薬と事象との間に説得力のある時間的又は生物学的関連性が存在しない。 		
統計手法： 1. 有効性 (1) 主要評価項目 (ADHD-RS-IV) 1) 主要解析 有効性の主要評価指標 [ADHD RS-IV 合計スコアの投与開始 4 週後 (Visit 6) のベースラインからの変化量] については、Visit 3～6 の各時点で得られた利用可能なデータをすべて用い、ベースラインからの変化量を応答として、用量群、時点、用量群×時点交互作用を固定効果、ベースラインの ADHD RS-IV 合計スコア (40 未満, 40 以上), 年齢区分 (6 歳以上 10 歳未満, 10 歳以上 13 歳未満, 13 歳以上 18 歳未満) を共変量とする経時反復測定値の混合効果モデル [mixed-effects model repeated measures (MMRM)] をあてはめた。MMRM では誤差分散に特定の共分散構造を仮定しなかった。MMRM の下で、投与開始 4 週後 (Visit 6) の ADHD RS-IV 合計スコア変化量について、各用量群とプラセボ群の対比較を行った。70 mg 群とプラセボ群の 2 群間比較、及び 50 mg 群とプラセボ群の 2 群間比較で構成される第 1 仮説族と、30 mg 群とプラセボ群の 2 群間比較で構成される第 2 仮説族を考えた。検定の繰り返しによる多重性を調整するため、2 つの仮説族からなる serial gatekeeping 法を用いた。具体的には、第 1 仮説族における 2 群間比較をそれぞれ両側有意水準 0.05 で行い、ともに有意であった場合に限り、第 2 仮説族における 2 群間比較を両側有意水準 0.05 で行った。 2) 副次解析 <ul style="list-style-type: none"> ● 主要評価指標に対して、PPS を対象に主要解析と同様の解析を行った。 ● 年齢区分別 (6 歳以上 10 歳未満, 10 歳以上 13 歳未満, 13 歳以上 18 歳未満), (6 歳以上 13 歳未満, 13 歳以上 18 歳未満), 又は性別 (女性, 男性) に、主要評価項目の主要解析と同じモデル上で、各用量群とプラセボ群の対比較を実施した。なお、年齢区分別における共変量は、ベースラインの ADHD RS-IV 合計スコア、年齢 (連続値) を用いた。 ● Last observation carried forward (LOCF) に基づいた最終評価時点での変化量を応答変数とし、ベースラインの ADHD-RS-IV 合計スコア及び年齢区分を共変量として組み入れた共分散分析モデルのもとで、各用量群とプラセボ群との対比較を行った。この解析 		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	

に対しては多重性の調整を行った。

- 各評価時点の ADHD RS-IV 合計スコアのベースラインからの変化量を応答変数として、主要評価項目の主要解析と同様の経時反復測定値の MMRM をあてはめた。このモデル上で、各評価時点の各用量群とプラセボ群との対比較を行った。ADHD RS-IV 合計スコア変化量の調整平均値 (±標準誤差) の推移図を群ごとに描いた。
- 各評価時点の ADHD RS-IV 合計スコアの観測値及びベースラインからの変化量について、群ごとに要約統計量を算出した。

(2) 副次評価項目

1) ADHD-RS-IV サブスケールスコア

ADHD-RS-IV 不注意サブスケールスコア (奇数項目の合計スコア) 又は多動性-衝動性サブスケールスコア (偶数項目の合計スコア) の各評価時点のベースラインからの変化量を応答変数として、主要評価項目の主要解析と同様の経時反復測定値の MMRM をあてはめた。共変量は、各サブスケールのベースライン (連続値) 及び年齢区分を用いた。このモデル上で、各評価時点の各用量群とプラセボ群の対比較を行った。

各評価時点の ADHD RS-IV の各サブスケールスコアの観測値及びベースラインからの変化量について、群ごとに要約統計量を算出した。

2) Conners 3

Conners 3 のサブスケールの各評価時点のベースラインからの変化量をそれぞれ応答変数として、主要解析と同様の経時反復測定値の MMRM をあてはめた。共変量は、各サブスケールのベースライン値 (連続値) 及び年齢区分を用いた。このモデル上で、各評価時点の各用量群とプラセボ群との対比較を行った。

各評価時点の各サブスケールの観測値及びベースラインからの変化量について、群ごとに要約統計量を算出した。

3) CGI-I

各評価時点の CGI-I の各判定を群別に集計し、各群の改善例数と改善率を求めた。改善率は「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者の解析対象集団に占める割合と定義した。各用量群とプラセボ群の改善率の対比較を Fisher's exact test により実施した。CGI-I 判定の分布について各用量群とプラセボ群の対比較を Wilcoxon 順位和検定により行った。

4) CGI-S

各評価時点の CGI-S の各判定を群別に要約し、各群の Normal/borderline mentally ill である例数とその割合を求めた。また、各用量群とプラセボ群における Normal/borderline mentally ill

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	

の割合の対比較を Fisher' s exact test により実施した。

5) PGA

各評価時点の PGA の各判定を群別に要約し、各群の改善例数と改善率を求めた。改善率は「著明改善」又は「中等度改善」と判定された被験者の解析対象集団に占める割合と定義した。各用量群とプラセボ群の改善率の対比較を Fisher' s exact test により実施した。

6) QCD

各評価時点における QCD の各サブカテゴリー合計評点 (早朝/登校前, 学校, 放課後, 夕方, 全体の行動) のベースラインからの変化量を応答変数として、主要評価項目の主要解析と同様の経時反復測定値の MMRM をあてはめた。共変量のベースライン値は、QCD 合計評点のベースライン値 (連続値) 及び年齢区分を用いた。このモデル上で、各評価時点の各用量群とプラセボ群との対比較を行った。

QCD の各サブカテゴリー合計評点の各評価時点の観測値及びベースラインからの変化量について、群ごとに要約統計量を算出した。

2. 安全性

(1) 有害事象

有害事象を MedDRA による器官別大分類 (SOC) と基本語 (PT) で分類した。症例報告書で報告された有害事象のうち、治験薬の初回投与以降に発現した有害事象を治験薬投与下の有害事象 [treatment-emergent adverse event (TEAE)] とし、安全性の解析に用いた。

群ごとに、TEAE の発現例数と発現件数を計数し、発現率とその 95%信頼区間を算出した。発現率は、解析対象例に占める発現例の割合とし、発現率の信頼区間には Clopper-Pearson 法を用いた。また、Fisher's exact test を用いて各用量群とプラセボ群間の発現率を比較した。TEAE の要約と同様に、死亡に至った TEAE, 重篤な TEAE, 高度の TEAE, 投与中止に至った TEAE, 及び治験薬との因果関係が関連ありと判定された TEAE (副作用) についても解析を行った。

SOC と PT による TEAE の要約について、有害事象が発現した被験者数とその割合を群ごとに示した。さらに、重症度別, 転帰別, 発現時期別に要約した。

治験薬の初回投与前に出現した有害事象を含めて、すべての有害事象を一覧表に示した。

(2) 臨床検査値, 体重, バイタルサイン, 心電図

定量値で観測される検査項目について、群ごとに各評価時点での観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。ベースラインは割付け前に得られた最終の値と定義した。定性値で観測される尿検査の項目については、群ごとに各評価時点での各カテゴリー別の被験

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	
<p>者数とその割合を求めた。</p> <p>体重について、最終評価時の値がベースラインと比べて「7%以上の増加」、「7%以上の減少」、「その他」であった被験者の割合を算出した。</p> <p>心電図のQTcFについて、いずれかの評価時点で、各カテゴリー（測定値が430 msec超、500 msec超、ベースラインからの増加が30 msec超、60 msec超）に該当した被験者数とその割合を群ごとに求めた。また、心電図の異常の有無については、群ごとに、ベースラインと最終評価時に対するシフトテーブルを作成した。</p> <p>(3) 依存性調査</p> <p>群ごとに、各評価時点での依存性調査票の各項目における各カテゴリーの例数及び割合を算出した。</p> <p>3. 薬物動態</p> <p>S-877489及び<i>d</i>-アンフェタミンの血漿中濃度データを直前投与からの経過時間に対してグラフ化し、薬物動態を確認した。</p>		
<p>要約－結論</p> <p>有効性の結果：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 主要評価項目であるADHD-RS-IV合計スコアの投与開始4週後(Visit 6)のベースラインからの変化量の調整平均値(標準誤差)は、30 mg群で-16.38(2.24)、50 mg群で-18.10(2.35)、70 mg群で-16.47(2.29)であり、すべての用量群で、プラセボ群[-2.78(2.25)]と比較して統計的に有意な改善が認められた(すべての用量群で$p < 0.0001$)。また、ベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、30 mg群で-13.61、50 mg群で-15.32、70 mg群で-13.69であり、50 mg群で若干大きく、30 mg群と70 mg群ではほぼ同程度であった。また、投与開始1週間後～3週間後のいずれの評価時点でも、すべての用量群で、プラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた。 • ADHD-RS-IVの不注意サブスケールスコアは、すべての用量群で経時的に減少し、いずれの評価時点でもプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた。 • ADHD-RS-IVの多動性-衝動性サブスケールスコアは、すべての用量群で経時的に減少した。ベースラインからの変化量のプラセボ群との比較では、70 mg群の投与開始1週間後で有意差が認められなかったこと以外、統計的に有意な改善が認められた。 • Conners 3の各サブスケールスコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との比較 		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	

を行ったが、素行障害のサブスケールスコアについては、投与開始3週後及び4週後のいずれの評価時点のどの用量群でも有意差は認められなかった。他のサブスケールスコアでは、いずれの評価時点でも、すべての用量群で統計的に有意な改善が認められた。

- CGI-I の改善率は、50 mg 群の投与開始4週後でのみ投与開始3週後に比べ減少したが、これ以外は、すべての用量群で改善率が経時的に上昇した。最終評価時では、30 mg 群で 57.9% (11/19 例)、50 mg 群で 66.7% (12/18 例)、70 mg 群で 60.0% (12/20 例)、及びプラセボ群で 10.5% (2/19 例) であった。プラセボ群との比較では、投与開始1週後の50 mg 群及び70 mg 群並びに投与開始2週後の70 mg 群では有意差が認められなかったが、他の評価時点ではすべての用量群で統計的に有意な改善が認められた。
- CGI-S が、正常/ほとんど異常なし (Normal/borderline mentally ill) と判定された被験者の割合は、すべての用量群でベースラインと比較してわずかに増加する傾向を示した。重度の疾患 (Severely ill) の被験者数は、30 mg 群、50 mg 群及び70 mg 群で、ベースラインではそれぞれ8例、5例、8例であったのに対し、最終評価時ではそれぞれ2例、0例、1例となった。
- PGA の改善率は、すべての用量群で経時的に上昇し、最終評価時では、30 mg 群で 52.6% (10/19 例)、50 mg 群で 61.1% (11/18 例)、70 mg 群で 55.0% (11/20 例)、及びプラセボ群で 15.8% (3/19 例) であった。また、プラセボ群との比較では、投与開始1週後の70 mg 群では有意差が認められなかったが、他の用量群及び投与開始2週後～4週後のすべての用量群で統計的に有意な改善が認められた。
- QCD 合計評点の平均値は、各サブカテゴリーのすべての用量群で概ね経時的に増加する傾向を示した。ベースラインからの変化量のプラセボ群との比較では、30 mg 群では Time zone evaluation の放課後の投与開始2週後、50 mg 群では Time zone evaluation の夕方の投与開始3週後及び Overall evaluation の全体の行動の投与開始4週後で、70 mg 群では Time zone evaluation の夕方の投与開始3週後及び4週後で統計的有意差が認められた。
- 年齢区分別 (6 歳以上 10 歳未満、10 歳以上 13 歳未満、13 歳以上 18 歳未満) の ADHD-RS-IV 合計スコアの投与開始4週後 (Visit 6) のベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は、すべての用量群で6歳以上10歳未満で最も大きく、プラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた。また、13歳以上18歳未満ではベースラインからの変化量はすべての用量群でプラセボ群と比較して大きかったもののプラセボ群との間に統計的有意差は認められなかった。さらに、年齢区分を6歳以上13歳未満、13歳以上18歳未満とした場合、ベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差) は、

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	
<p>13歳以上18歳未満と比較して6歳以上13歳未満で大きく、すべての用量群で、プラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> 性別のADHD-RS-IV合計スコアの投与開始4週後(Visit 6)のベースラインからの変化量は、男性では、プラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められたが、女性では、すべての用量群でプラセボ群と比較して変化量は大きかったものの統計的有意差は認められなかった。女性の被験者数は、すべての投与群で2~4例と少なかった。 d-アンフェタミンの血漿中濃度は、用量に依存して増加する傾向が認められた。 		
<p>安全性の結果：</p> <ul style="list-style-type: none"> 死亡例及び重篤なTEAEは発現しなかった。 TEAEはプラセボ群で19例中8例(42.1%)17件、30mg群で19例中13例(68.4%)34件、50mg群で18例中18例(100.0%)53件、70mg群で20例中14例(70.0%)32件であり、TEAEの発現率はプラセボ群に比べて50mg群で有意に高かった(p=0.0001)。 治験薬の投与中止に至ったTEAEは、50mg群で1例に不眠症及び頭痛の2件が発現し、70mg群では悪心及び不眠症がそれぞれ1例に1件ずつ発現した。いずれも開始用量である30mgの投与開始1日目に発現し、治験薬との因果関係は「関連あり」であった。重症度は、70mg群で発現した不眠症が中等度であったが、他はすべて軽度であり、いずれも転帰は回復であった。 副作用は30mg群で19例中13例(68.4%)23件、50mg群で18例中18例(100.0%)41件、70mg群で20例中13例(65.0%)28件であり、プラセボ群では認められなかった。副作用の発現率はプラセボ群に比べていずれの用量群でも有意に高かった(p<0.0001)。 いずれかの投与群で発現率が10%以上のTEAEは、食欲減退、初期不眠症、鼻咽頭炎、頭痛、腹痛、不眠症、口内炎、体重減少、悪心、瞬目過多、異常感及び便秘であった。鼻咽頭炎及び口内炎はすべて治験薬との因果関係は否定された。また、食欲減退の1例(30mg群)、便秘の1例(30mg群)、頭痛の1例(50mg群)以外の事象は副作用と判定された。 高度のTEAEはなく、中等度のTEAEであるインフルエンザ(プラセボ群)、食欲減退(30mg群)、体重減少(30mg群)、手骨折(50mg群)及び不眠症(70mg群)の合計4例5件(食欲減退と体重減少は同一被験者)を除いて、軽度であった。 すべての投与群で未回復のTEAEはみられず、プラセボ群の2例及び70mg群の1例で転帰が未記載であったこと以外、いずれのTEAEでも回復が確認された。 		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： S-877489	ページ：	
<ul style="list-style-type: none"> • TEAE の発現時期別発現状況は、いずれの用量群でも治療期開始後 1 週以内の発現が最も多く、30 mg 群で 52.6% (10/19 例)、50 mg 群で 88.9% (16/18 例) 及び 70 mg 群で 45.0% (9/20 例) であった。次に発現が多かったのは 1 週超 2 週以内 [それぞれ 26.3% (5/19 例)、35.3% (6/17 例)、22.2% (4/18 例)] で 4 週を超えてから新たな発現はなかった。 • 臨床検査値は、いずれの検査項目でも、すべての投与群で投与前後の平均値に大きな変動はなかった。 • 収縮期血圧はすべての投与群で治験薬投与期間を通して大きな変動はみられなかったが、最終評価時の拡張期血圧は、ベースラインと比べプラセボ群では 2.54 mmHg 減少し、30 mg 群で 2.51 mmHg、50 mg 群で 7.76 mmHg、70 mg 群で 2.65 mmHg それぞれ増加した。脈拍数は最終評価時ではベースラインと比べてプラセボ群で 3.77 回/分減少し、30 mg 群で 7.49 回/分、50 mg 群で 11.56 回/分、70 mg 群で 7.45 回/分それぞれ増加した。 • 体重はプラセボ群ではベースラインと比べ最終評価時で 0.50 kg 増加したのに対し、30 mg 群で 1.39 kg、50 mg 群で 1.23 kg、70 mg 群で 1.68 kg それぞれ減少する傾向がみられた。最終評価時の体重がベースラインと比べ「7%以上の減少」がみられた被験者は 30 mg 群で 15.8% (3/19 例)、50 mg 群で 22.2% (4/18 例)、70 mg 群で 20.0% (4/20 例) であった。 • 心電図では、正異判定の結果、最終評価時点ではすべての被験者が正常と判定された。いずれかの評価時点で QTcF が 430 msec を超えた被験者は、50 mg 群で 1 例、70 mg 群で 1 例であったが、500 msec を超えた被験者はいずれの用量群でもみられなかった。また、ベースラインからの変化量が 30 msec を超えた被験者はいずれの投与群でもみられなかった。 • 臨床検査値及び体重では、TEAE と判断された異常がみられたが、日本人小児 ADHD 患者に特有の臨床的に重要な変化はなかった。 • 依存性調査では、依存性を示す明らかな徴候はなかった。 		
結論： S-877489 30 mg、50 mg 及び 70 mg の 4 週間投与で、プラセボ群に対する優越性が検証され、小児 ADHD 患者に対する S-877489 の有効性が示された。重篤な有害事象及び高度の有害事象並びに日本人特有の有害事象はなく、安全性に大きな懸念はないと考えられた。		
報告書作成日： 2016 年 9 月 9 日		